

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU TRAITEMENT ET DE LA PROPHYLAXIE
DE LA
MALADIE DU SOMMEIL

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 28 Novembre 1907 à 1 heure

LIBRARY

PAR

HENRI PICARD

Président { MM. RAYMOND, professeur.
Juges. { MM. Gilbert BALLET, professeur.
 CLAUDE, agrégé.
 BALTHAZARD, agrégé.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS
G. JACQUES, ÉDITEUR
14, RUE HAUTEFEUILLE, 14

1907

36731

A MA FEMME

*Compagne et Collaboratrice dévouée des travaux
de ma Mission au Gabon-Congo.*

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

CAPITAINE AU 30^e RÉGIMENT D'ARTILLERIE

YSAÏE [A MA MÈRE]

A MES COUSINS

Adrien LE ROY DES BARRES

Ancien interne de Hôpitaux de Paris
Professeur à l'École de Médecine de Hanoï

Maurice LE ROY DES BARRES

Externe des Hôpitaux

A MES COLLÈGUES DE LA SOCIÉTÉ DE MÉDECINE

ET D'HYGIÈNE TROPICALE

INTRODUCTION

De retour d'Extrême-Orient en mai 1903 je fus désigné quelque temps après (9 août 1903) par M. le Ministre des Colonies, pour me joindre à la Mission du docteur Brumpt, chargé d'étudier la maladie du sommeil au Congo français.

Dès mon arrivée à Libreville, j'allais informer de ma Mission M. le Gouverneur Gentil, qui avec son ordinaire affabilité, me donna à défaut de renseignement sur l'endroit où se trouvait le docteur Brumpt (arrivé directement via Anvers-Brazzaville) le conseil de visiter les régions du Bas-Ogooué, Fernan-Vaz, et de me rabattre ensuite par l'intérieur, sur Mayumba et Loango, ces régions, la dernière surtout, étant particulièrement ravagées par la maladie du sommeil.

M. M. Bénard (1), délégué de l'Institut Pasteur, recherchant pour les expériences d'inoculation de la syphilis, des chimpanzés, très nombreux dans ces régions, se joignit à moi, adoptant mon itinéraire qui nous permettait de visiter dans tous ses détails une région fort curieuse et peu connue.

La fin de l'année nous retrouva à Cap-Lopez, où nous devions reprendre le paquebot pour rentrer en Europe pour continuer mes études médicales et préparer un second voyage

1. Très au courant des questions coloniales et surtout de la botanique, M. Bénard avait déjà séjourné 14 ans aux Antilles et 6 ans au Congo français, il devait y trouver la mort au début de notre second voyage.

plus long que le premier pour compléter la tâche que j'avais entreprise.

Les premiers résultats me donnaient déjà une vingtaine d'observations et je ramenaï en Europe deux indigènes atteints de la maladie du sommeil : l'un travailleur Loango du nom de Tissambo et un milicien sénégalais Samba. Ils ne purent malheureusement arriver en Europe.

Le 10 novembre 1904 tout fut prêt pour un nouveau départ et le 13 la Mission quittait de nouveau Bordeaux à destination de Cap-Lopez, à l'embouchure de l'Ogooué que nous devions remonter quelques jours plus tard.

Après avoir fixé comme centre d'opération d'abord Jambalika près de Lambaréné (1) sur l'Ogooué, la mission se transporta à Komadeké sur la N'Gunié affluent de l'Ogooué, enfin à Mouïla, également sur la N'Gunié mais près de la ligne de partage des eaux entre cette rivière et la Nyanga. Cette région, habitée par les Issogos anthropophages, était alors en pleine révolte (massacres de MM. Ourson et Sampie), nous eûmes plusieurs fois à subir leurs attaques et leur hostilité nous empêcha le passage du sud-ouest, nous ramenant à la côte, force nous fut de remonter au Nord et de redescendre ensuite sur Komadeké après une tournée très dure pendant plus de la moitié du voyage : la saison des pluies étant commencée, les ponts (troncs d'arbres renversés sur les rivières) étant emportés ou recouverts de plusieurs mètres d'eau et la pluie ne cessant que rarement nous empêchait d'avoir même la nuit des vêtements secs. La tente avait été perdue dans le naufrage d'une des pirogues ainsi que de nombreuses provisions, c'est presque nu-pieds que nous arrivions à Sindara, dernier poste de l'administration de la colonie, où nous trouvions du ravitaillement et des habits.

1. C'est à Jambalika que mourut M. Bénard empoisonné, dit-on, par les Indigènes pendant que j'étais en tournée dans la brousse.

Après quelques mois passés de nouveau à sillonner en tous sens une nouvelle région, celle de l'Icoï, affluent de droite de la N'Gunié, nous redescendions sur Libreville, où je restais quelque temps pour attendre le paquebot qui devait nous ramener en France le 29 avril 1906.

La mission avait parcouru pendant ces deux ans sans interruption, soit à pied, soit en pirogue, la vaste région qui s'étend entre Libreville et Boué au Nord, Franceville et Mayumba au Sud. Visitant tous les postes et villages indigènes dans la brousse, dressant des cartes itinéraires des pays traversés, soignant les Indigènes et les Européens, auxquels je remettais des médicaments indispensables quand ils en avaient besoin.

De retour en Europe je classai tous les documents et observations recueillis et, guidé par les nombreux travaux publiés sur ce sujet, je préparais un ouvrage dont ce travail est un extrait et un complément.

*
* *

Avant de commencer ce travail, nous sommes heureux d'exprimer notre reconnaissance à ceux qui furent nos Maîtres, au cours de nos études.

Et tout d'abord à notre éminent ami M. G. Doumergue, Ministre du Commerce, à qui nous devons, lorsqu'il était Ministre des Colonies, la faveur d'avoir été désigné pour accomplir la mission d'étude qui a inspiré ce travail.

A M. le Docteur Florand qui n'a jamais cessé de nous témoigner sa profonde sympathie et de nous prodiguer ses encouragements ; nous sommes heureux de l'assurer de notre vive reconnaissance et de notre entier dévouement.

MM. Würtz, professeur agrégé, médecin des hôpitaux, Martin, médecin de l'Institut Pasteur ont bien voulu nous guider dans ce travail, nous les en remercions très sincèrement.

Nous n'oublierons pas MM. les Gouverneurs Gentil et Ormières et notre excellent ami de Bellières, ancien directeur du Jardin d'Essais de Libreville, qui ne nous ont ménagé ni leur appui, ni leurs conseils.

M. le Professeur Raymond a bien voulu accepter de présider cette thèse, il sait combien nous lui en sommes reconnaissant.

CHAPITRE PREMIER

LES TRYPANOSOMIASES

Connue depuis plus d'un siècle (Winterbotton, 1803), la maladie du sommeil a été pendant de longues années une affection spéciale aux indigènes et il semblait que les nègres seuls étaient susceptibles de contracter cette terrible maladie. A peine citait-on quelques cas survenus chez des métis de nègres : Chassaniol avait bien cité un cas de maladie du sommeil chez un mulâtre de St-Louis (Sénégal). Ribeiro et Cauvin ont cité eux aussi deux cas survenus chez deux mulâtres, mais c'était là des exceptions, des raretés, et l'étude de cette infection resta pendant longtemps lettre morte. Faut-il incriminer les défauts si nombreux et si barbares parfois de la race nègre atteinte, faut-il penser que les médecins de marine, commissaires du gouvernement sur les vaisseaux transportant des nègres voulurent longtemps éviter les ennuis qui résulteraient de la déclaration de décès venant d'une maladie nouvelle ? Faut-il admettre enfin que le fléau fit en quelques années de très grands progrès ? Quoi qu'il en soit, la maladie du sommeil semble avoir été étudiée d'une façon très imparfaite jusqu'au jour où l'on crut pouvoir signaler un cas de maladie du sommeil chez un Européen.

Ce fut Manson qui, en 1902, publia l'observation de la femme d'un pasteur anglais établi à Moussembe dans le Haut Congo

qui, piquée en 1901 par une mouche tsé-tsé, eut au bout de quelques jours de violents accès fébriles.

Elle revint en Angleterre fin de 1901, resta quelques mois à Londres où l'on constata la présence de trypanosomes dans le sang. Elle mourut enfin à Bristol en novembre 1902. On publia depuis un certain nombre de cas chez des Européens et ce fut là le véritable point de départ d'études sérieuses et très approfondies sur la maladie du sommeil. Tous les grands peuples organisèrent des missions pour étudier sur place ce nouveau fléau qui menaçait nos colons Européens et j'eus l'honneur d'obtenir une de ces missions du Gouvernement français, heureux d'avoir pu apporter mon effort personnel à l'étude de cette importante question.

Le trypanosome, agent pathogène de la maladie du sommeil, a été très étudié, les formes cliniques de cette affection et les symptômes qui la caractérisent ont été ces dernières années décrits dans leurs moindres détails : il semble qu'on ait moins fait pour son traitement et pour sa prophylaxie. Nous apporterons ici le résultat de notre expérience personnelle, heureux si nous pouvons éclairer cette question encore obscure d'un jour nouveau.

Les coloniaux attribuent tous à leurs voisins le triste privilège d'avoir propagé la maladie du sommeil. On l'a observée sur toute la côte occidentale d'Afrique depuis le Sénégal jusqu'à la colonie allemande de l'Afrique occidentale. Elle s'est rapidement propagée dans tout le continent noir, favorisée surtout par la traite des nègres. Dans l'Ouganda et la Région des Grands Lacs où on la trouve aujourd'hui très répandue, elle exerce d'immenses ravages. Christy rapporte même que les deux tiers des habitants de l'île Bumma sur le lac Victoria Nyanza sont morts de trypanosomiase et que la moitié de la population actuelle est contaminée. On voit donc dès lors l'importance de guérir cette maladie restée jusqu'ici sans traitement vraiment spécifique, on voit aussi l'urgence

d'agir d'une façon très énergique pour arrêter l'expansion de ce fléau à la côte orientale du continent africain où il n'a pas encore pénétré. Voici d'après notre expérience personnelle les peuplades du Gabon et Moyen-Congo que nous avons rencontrées atteintes actuellement par la maladie du sommeil, par ordre décroissant :

LOANGOS (M.-Congo).

MAJUMBAS (Territoire Bavili).

APINJIS (Région intermédiaire entre Gabon et Moyen-Congo).

ISSOGOS (*id.*).

GABONAIS (Région de Libreville).

AKALAIS (Région interméd. entre le Gabon et M.-Congo).

PAHOUI (Région de l'Ogooué) (exceptionnellement).

Nous avons également signalé le cas d'un tirailleur sénégalais contaminé au Congo.

L'administrateur Largeau cite de nombreux cas de maladies du sommeil observés à Joal (Sénégal), probablement de même provenance.

Les trypanosomiasés animales.

Depuis déjà longtemps Gruby avait décelé dans le sang des grenouilles un parasite auquel il donna le premier le nom de *Trypanosome* (corps en forme de vrille). Mais c'est seulement dans ces dernières années après avoir découvert un parasite analogue dans le sang des noirs atteints de maladie du sommeil que l'on étudia de plus près ces variétés de trypanosomiasés qui déciment un grand nombre d'animaux qui ont été utilisées, nous le verrons, dans l'expérimentation des différents traitements proposés contre la trypanosomiasé humaine. C'est ce qui justifie l'étude très rapide que nous en ferons ici.

Bruce étudia au Zouloulând la *nagana*, maladie due à la mouche tsétsé qui sévit également ailleurs en Afrique (région sud-africaine du Zambèze au Cap) et décime les chevaux,

mulets, ânes, chiens, chats et sévit même sur les bovidés. Chez ces derniers toutefois la maladie est rarement mortelle et on note seulement des hypertrophies de la rate et des ganglions lymphatiques. L'agent pathogène a reçu le nom de *Trypanosoma Brucci* ; il est très voisin du *Tryp. Evansi*, qui donne un état morbide connu sous le nom de *surra*, qui frappe les chevaux dans l'Inde et l'Indo-Chine, ainsi que les chameaux, les bovidés, les chiens de chasse, etc.

Dans l'Amérique du sud, les chevaux sont souvent atteints du mal dit *mal de caderas* qui doit son nom au trouble particulier de la marche (cadencement de la croupe) auquel il donne lieu. Cette maladie est due à un trypanosome présentant quelques particularités morphologiques qui le distingue des autres.

Dutton et Todt ont étudié la *Trypanosomiase des chevaux de Gambie* due à un parasite spécial *Trypanosoma dimorphon* qui se manifeste par de la maigreur, de la fièvre et de l'apathie.

Ces différentes infections sont transportées par des mouches (tsétsé pour la nagana, stomaxis ou taons pour les autres) qui piquent l'animal et lui inoculent le parasite.

La *trypanosomiase des rats*, due à une variété appelée *trypanosoma Lewisi* se propage par les puces et les poux. Ces trypanosomes du rat, dit R. Koch, ont des caractères très fixes à l'encontre de ceux des autres trypanosomiasés humaine ou animale.

Nous venons ainsi de citer les principales variétés de trypanosomiasés animales, et on voit que si elles peuvent frapper tous les animaux, leur principale victime est le cheval, et après lui les bovidés. Il est des régions de l'Afrique où il est presque impossible de préserver de ce fléau ces animaux si utiles pour l'œuvre de colonisation. L'étude du traitement et de la prophylaxie de la trypanosomiase humaine est donc liée intimement à celle des trypanosomiasés des animaux, ces compagnons et ces auxiliaires indispensables du colonisateur.

CHAPITRE II

DIVERS TRAITEMENTS DE LA MALADIE DU SOMMEIL

Les premiers observateurs de la maladie du sommeil, Griffon du Bellay, Gaigneron, Dangaix, attribuaient la maladie du sommeil à une « congestion passive des méninges » se basant pour cela sur les lésions constatées dans les différentes autopsies.

Ils soignaient donc les symptômes et ne craignaient pas de dire que leur thérapeutique était absolument inefficace. Comme étiologie ils indiquaient l'hérédité, l'insolation, et les observateurs remarquaient qu'on la rencontrait souvent dans les régions humides, sur le bord des fleuves, etc.

« Comme traitement, dit Jules Carles (thèse Montpellier 1863) nous avons épuisé toutes les ressources de la médication stimulante : douches, sétons à la nuque, strychnine, vésicatoires, phosphore (Hubac) toutes ces médications ont été sans résultats.

Le docteur Dangaix a essayé de l'électricité localisée au moyen de l'appareil de Legendre et Morin, il promenait les réophores le long de la colonne vertébrale ; d'après son rapport la marche de la maladie aurait semblé troublée et la terminaison fatale retardée seulement de quelque temps ». Un peu plus tard, Guérin dans sa thèse de 1869 n'apporte rien de nouveau ni quant à l'étiologie, ni quant au traitement de la

maladie du sommeil. « En considérant, dit-il, la nature des lésions qui sont observées la première indication qui se présente est de déterminer une dérivation et une déplétion sanguine, et de combattre la tendance au coma par des révulsifs et des excitants.

Les émissions sanguines locales, sangsues aux mastoïdes et à l'anus, ventouses aux tempes et à la nuque sont employées. On conseille les purgatifs de toutes sortes, les drastiques de préférence, on administre l'huile phosphorée et l'acétate d'ammoniaque. Enfin on fait des frictions excitantes concurremment avec les affusions froides sur la tête : on combat le sommeil, sans succès d'ailleurs, par les infusions de café. A ces différents moyens, les auteurs de cette époque ajoutent les distractions, un exercice modéré et une alimentation suffisante, mais pas trop abondante.

Telle fut jusqu'à ces dernières années la base du traitement de la maladie du sommeil à laquelle on apporta quelques médicaments nouveaux, tel le fer par exemple qui ne donna pas la moindre amélioration.

Les nègres eux aussi ont leur traitement indigène : ils prennent du petit piment rouge qu'ils appellent en pahoin « Okam » et en Gabonnais « Tokolo » qu'ils pilent jusqu'à en faire une poudre extrêmement fine. Ils la jettent alors violemment dans les yeux et les narines de leurs malades (1). Inutile d'ajouter que les résultats sont absolument nuls.

Enfin on découvrit dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien de tous les sujets atteints un protozoaire, le trypanosome gambiense. Dès lors la préoccupation de tous les thérapeutes fut de détruire ce parasite par un antiseptique. Le mercure était tout indiqué, on l'administra sous toutes ses formes : frictions, injections, liqueurs de Van Swieten, pilules, etc. On y associa l'iodure de potassium à la dose de

1. Cf. *Encyclopédie pahouine*. Largeau.

4 à 6 gr. par jour. Nous avons nous-même expérimenté ce traitement (Cf. obs. I) qui donne une amélioration passagère sans résultat réel. Certains auteurs virent même une relation assez étroite entre la syphilis et la maladie du sommeil : les travaux récents n'ont pas justifié cette hypothèse.

Les injections de bleu de méthylène furent essayées également sans succès et M. de Magalhaes, au Congrès de Lisbonne 1906 publia des expériences intéressantes sur la perméabilité méningée à l'iodure de potassium et au bleu de méthylène ; il a reconnu une imperméabilité absolue de dehors en dedans. Il en conclut à l'inutilité de l'injection des parasitocides par voie hypodermique ou de leur ingestion et qu'il faut les introduire par injection sous-arachnoïdienne.

L'hématozoaire de Laveran ne résistait pas à l'administration de la *quinine* : il était naturel de penser que les trypanosomes feraient de même : ce fut une nouvelle déception, on n'obtint même aucune amélioration.

Les merveilles de la sérothérapie tentèrent les savants qui étudiaient la maladie du sommeil : Laveran avait établi en principe que « le sérum d'un animal réfractaire à un trypanosome guérit les animaux sensibles inoculés avec ce trypanosome ». Et il le prouvait par le sérum humain lui-même. L'homme en effet est réfractaire à certaines variétés de trypanosomiasés, telles que la nagana, la surra, le mal de caderas. Si l'on injecte du sérum humain à des rats infectés par ces hématozoaires, on voit les symptômes s'atténuer et même la plupart d'entre eux guérir. Le trypanosome Gambiense se développe mal dans le sang du cheval, et cet animal semble réfractaire à la maladie du sommeil. Laveran a donc pensé qu'en injectant à des humains atteint d'hypnosie du sérum de cheval, on les améliorerait et même on les guérirait. La pratique hélas ne confirma point ces hypothèses : Manson injecta sans résultat à sa malade du sérum de cheval et la même expérience renouvelée par Laveran sur des nègres ne fut pas

plus heureuse. C'est qu'en réalité l'homme est absolument réfractaire à la nagana et à la surra tandis qu'aucun animal ne l'est réellement au trypanosome Gambiense.

On aurait pu songer à la sérothérapie chez l'homme avec du sérum de cynocéphale réfractaire, mais il faut de trop fortes doses (20 centigrammes de sérum desséché pour une souris de 20 grammes) (1). Au récent Congrès international de Lisbonne (avril 1906) M. Laveran disait que « le sérum des animaux ayant résisté à une certaine activité peut empêcher l'infection, mais que même chez les animaux hyperimmunisés le sérum a une action trop faible pour être utilisée en pratique. Mieux vaudrait essayer d'une immunité active. Koch et Schilling ont cherché à immuniser des bovidés contre la nagana en leur inoculant du virus ayant subi des passages par des chiens ou rats, mais ainsi la virulence est peu atténuée et on expose les animaux recélant le trypanosome à l'état latent à créer des foyers d'infection analogues à ceux que présentent les grands quadrupèdes (buffles, antilopes) naturellement réfractaires. Le dernier mot de cette étude d'atténuation des virus n'est certainement pas dit et c'est peut-être de là que viendra le véritable remède à la maladie du sommeil. C'est là une voie à laquelle on ne saurait accorder trop de confiance et de persévérance.

On a également essayé les rayons Röntgen. Meuse (2) avait remarqué que la structure des spermatozoïdes se rapprochait notablement de celle des trypanosomes. On connaît l'action destructive des rayons X sur ceux-ci ; d'autre part dans la leucémie où il y a comme dans la maladie du sommeil leucocytose mononucléaire, les Rayons X ont donné d'heureux résultats. Les trypanosomes étant surtout dans les vaisseaux périphériques, les ganglions superficiels, on pourrait ainsi

1. Académie des Sciences, 18 juillet 1904.

2. Meuse. *Arch. f. Schiffs und Tropen Hyg.*, 1905, page 306.

les atteindre et les détruire. Ce n'était là qu'une hypothèse que les expériences de Nobele et Gubel n'ont pas démontrée. Ils ont fait agir sur des cultures de trypanosomes de la nagana des rayons Röntgen et après plusieurs séances, elles n'avaient rien perdu de leur virulence. Le radium employé dans des conditions analogues a également échoué.

On a fait un grand pas dans le traitement des trypanosomiasés en employant divers dérivés des couleurs d'aniline.

Ehrlich et Shiga ont les premiers employé un produit colorant, dérivé des couleurs d'aniline, appartenant à la série de la benzidine et qu'ils ont nommée *trypanroth*. Ce corps est soluble dans l'eau distillée à 1/50 et dans l'eau physiologique on conseille en général cette dernière l'injection étant moins douloureuse. Comme dose on l'emploie généralement en injections de 0 gr. 40 à 0 gr. 50 (soit 2 gr. 50 au total). Mais ce sont là des dosés trop faibles, car M. Laveran a montré que pour guérir un chien de 10 kilog. il fallait employer 2 à 3 gr. de trypanroth.

Pour un homme de poids moyen, il faudrait donc aller jusqu'à 10-12 gr. et il est bien probable que ce sont là des doses que l'homme ne pourrait supporter sans troubles graves. « Il est, dit M. Martin, une contre-indication à l'emploi du trypanroth, c'est l'albuminurie. Comme elle n'existe pas ordinairement, on peut donc l'employer, mais il faut bien suivre le traitement et examiner souvent les urines ». Il faut également éviter l'emploi du trypanroth à la période terminale d'envahissement nerveux. Voici comment M. Martin décrit ce qu'il a observé à la suite des injections de ce produit : « Au point d'injection la peau devient rouge, et les heures suivantes, on voit sur la peau de grandes taches tout autour du point d'inoculation ; les plus près sont les plus rouges ; ce n'est que 3 à 4 jours après que la peau prend d'abord une teinte rosée, puis de plus en plus uniformément foncée.

Les urines ne se colorent que 2 et 3 jours après l'injection ;

l'élimination est très lente et elles restent colorées très longtemps après, de même que le sérum du sang » (1).

On n'a pas noté d'accidents généraux, ni d'accidents cutanés avec le trypanroth.

De son côté Ayres-Köpke (2) dut cesser l'emploi du trypanroth qui lui a donné de l'irritation locale, des œdèmes et des douleurs parfois très vives, même quand les injections étaient faites intra-musculaires.

Ce traitement d'ailleurs, qui chez certains animaux (souris) aurait une action très efficace, n'a donné chez l'homme que des améliorations passagères et c'est pourquoi, ainsi que nous le verrons, on a conseillé de l'associer avec des sels d'arsenic.

Mesnil et Nicolle (3) ont essayé une autre couleur de benzidine, la couleur *dichlorobenzidine* + *acide H.*, qui semble la meilleure. Ce serait l'agent le plus actif contre la surra, la nagana, et le mal de Caderas ; sur 6 souris injectées avec cette couleur, soit pendant, soit après l'infection, seule la souris injectée soixante-douze heures après l'infection a présenté des trypanosomes dans le sang.

Wendelstadt enfin a employé le *vert de malachite* qui aurait donné chez les rats de bons résultats, mais la toxicité de cette substance en a fait complètement abandonner l'emploi (4).

1. Louis Martin. *Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1907.

2. Congrès international de médecine (Lisbonne 1906).

3. *Annales de l'Institut Pasteur* (1906).

4. Cf. Wendelstadt. *Deutsche med. Wochenschr.* 1905, n° 47.

CHAPITRE III

LE TRAITEMENT ARSENICAL DE LA MALADIE DU SOMMEIL

La médication arsénicale domine toute la thérapeutique actuelle de la maladie du sommeil : elle est la seule qui ait jusqu'ici donné des résultats durables et amené les quelques guérisons que l'on a obtenues. A ce point de vue il faut diviser la maladie en deux phases : l'une comprend le moment où les parasites sont cantonnés dans le sang et les ganglions et facilement accessibles à nos moyens d'action ; la deuxième phase ou phase hypnosique est le moment où le trypanosome a déjà pénétré dans le liquide céphalo-rachidien, c'est-à-dire dans une cavité à peu près close de toutes parts et où nous ne pouvons pas l'atteindre. Les expériences de M. de Magalhaès (Congrès de Lisbonne, 1906) ont bien démontré l'imperméabilité absolue des méninges de dehors en dedans. Si on applique le traitement arsénical pendant la première phase, on a de grandes chances de succès ; tous nos efforts sont vains quand le malade est déjà à la deuxième période de sa maladie.

L'acide arsénieux fut le premier employé : Laveran (1) l'expérimenta chez les rats et fixa à 0,1 millig. d'acide arsénieux pour 20 gr. d'animal, soit 1 millig. pour un rat de

1. Laveran. Acad. des sciences, 22 février 1904.

200 gr. ; au-dessous de cette dose les résultats étaient nuls ou très incomplets.

Brumpt et Würtz constatèrent que chez les ouistitis, l'acide arsénieux se montrait très parasiticide à la dose de 2 mill. 8 par kilogr. d'animal. Malheureusement ce traitement est très toxique pour les singes, même à la dose de 1 millig. pour 600 gr. d'animal (1).

« L'expérimentation sur les animaux, écrivait Laveran en 1904 (2), montre qu'on obtiendrait probablement de meilleurs résultats dans le traitement de la trypanosomiasse chez l'homme en donnant des doses fortes et espacées d'acide arsénieux qu'en prescrivant, comme on le fait d'ordinaire, des doses faibles journalières ».

Cette parole a eu tout récemment un écho, et alors que depuis quelque temps on avait remplacé l'acide arsénieux par d'autres composés arsénicaux, et surtout l'atoxyl ; Loeffler et Rühs le remirent en honneur (3). Ils publièrent des observations et affirmèrent qu'ils avaient guéri des cobayes infectés de nagana en leur faisant ingérer à 3 jours d'intervalle 3 doses d'acide arsénieux. La dose efficace était (par ingestion) de 6 millig. par kilogr. d'animal. La solution employée était une solution à 1/1000. Ils firent également des injections intrapéritonéales de solution d'acide arsénieux, en diminuant légèrement les doses.

Ces expériences paraissant si concluantes ont été répétées par Laveran et A. Thiroux (4) sur des cobayes, et les résultats qu'il a publiés sont beaucoup moins brillants que ceux de Loeffler. Sur 7 cobayes infectés de trypanosomes traités par ingestion de solution d'acide arsénieux, 4 sont morts intoxiqués et chez les trois autres il y a eu rechute.

1. Würtz, *Société de biologie*, 7 mai 1904.

2. Laveran et Mesnil, *Trypanosomes et Trypanosomiasés*.

3. Loeffler et Rühs, *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1907, n° 34.

4. Académie des sciences (4 novembre 1907).

Chez deux autres la rechute a eu lieu 28 à 30 jours après la dernière ingestion d'acide arsénieux. Pour qu'un animal soit considéré comme guéri, il faut 60 jours après la suppression de tout traitement ne plus retrouver de trypanosomes dans son sang. Cette disparition peut être momentanée et reparaitre ensuite : c'est peut-être là la cause des divergences entre les conclusions de M. Laveran et celles de M. Loeffler et Rühs.

Les injections *intra-péritonéales* d'acide arsénieux sont peu pratiques : sur 3 cobayes de M. Laveran, 2 sont morts intoxiqués, le troisième a eu une rechute rapide de trypanosomiase après la deuxième injection. Ces travaux n'en sont pas moins très intéressants et montrent les services que peut rendre l'administration des arsénicaux par la voie digestive dans le traitement des trypanosomiasés.

Au bout de 24 heures chez un animal ayant reçu une forte dose d'acide arsénieux, la quantité du médicament existant dans le sang ou la lymphe n'est plus suffisante pour empêcher la pullulation des trypanosomes. L'acide arsénieux qui n'a pas été éliminé est sans doute fixé par les tissus ; il paraît donc indiqué, quand on emploie l'acide arsénieux comme traitement, de donner les doses à intervalles aussi courts que le permet la toxicité du médicament afin que le milieu intérieur reste dans un état défavorable à la culture des trypanosomes. Nous pensons toutefois que la toxicité de ce médicament doit lui faire préférer les autres formes arsénicales employées d'ailleurs avec succès.

Broden (1) employa les injections de liqueur de Fowler et reconnut qu'à la suite de ce traitement, malgré les doses faibles qu'il employait, les trypanosomes disparaissaient du sang au moins chez les malades traités à la 1^{re} période.

Le cacodylate de soude et l'arrhéнал (méthylarsinate diso-

1. Broden. *Bulletin de la Société d'Etudes coloniales*, fév. 1904.

dique) étant moins toxiques et plus facilement assimilables que la liqueur de Fowler ont pu être employés à des doses plus fortes et partant donner de meilleurs résultats

M. Laveran a conseillé les injections hypodermiques de la solution suivante :

Eau distillée.	250 cc.
Chlorure de sodium chimiquement pur . . .	4 gr. 70
Arsénite de soude chimiquement pur . . .	4 gr. 63

Il faut ajouter une goutte de solution de soude pour rendre la liqueur franchement alcaline (Martin).

Chaque centimètre cube de la solution représente ainsi 4 milligrammes d'acide arsénieux. M. Louis Martin a pu sans inconvénients injecter 4 à 5 centimètres cubes, soit 16 à 20 milligrammes. Il conseille toutefois de rechercher toujours au début du traitement la sensibilité de l'organisme, qui peut varier ; il commence par inoculer d'abord 3 centimètres cubes (soit 16 à 20 millig.) pour augmenter ensuite progressivement jusqu'aux doses actives.

Mais de tous les arsénicaux celui qui s'est montré jusqu'à ce jour le plus efficace est certainement l'*atoxyl*.

L'atoxyl. — Découvert par Béchamp en 1863 qui lui donna ce nom, l'atoxyl est un anilarsinate de soude et Hallopeau lui préfère ce nom, faisant remarquer que celui d'atoxyl qui est de pure fantaisie répond à une idée erronée, car ce corps est toxique à un haut degré.

Étudié par Wilhelm Gonnstein ce corps a comme formule :



Soluble dans l'eau froide à 17 0/0, sa richesse en acide arsénieux s'élève à 37,69 0/0. On peut ainsi introduire dans l'organisme une quantité de substance active 15 fois plus considérable qu'avec l'acide arsénieux. Il est 40 fois moins toxique que la liqueur de Fowler.

Ce fut Wolferstan Thomas qui le premier expérimenta l'atoxyl sur les trypanosomiasés animales. Chez le macacus rhesus du poids moyen de 2.400 gr, il employa de 1 cc. à 1 cc. 5.

L'atoxyl, très sensible à la lumière, doit être conservé dans des pièces sombres ou des verres teintés : toutes les solutions jaunies doivent être rejetées et détruites, et c'est peut-être là l'origine de quelques insuccès imputés à ce traitement. On a administré l'atoxyl par la voie digestive, les injections sous-cutanées et les injections intra-veineuses.

La *voie digestive* a été vite abandonnée, car on a grand avantage à donner des doses qui se diffusent assez vite dans l'organisme.

La *voie sous-cutanée* est la plus généralement employée : on prépare une solution à 1/10 qu'on peut stériliser à 100° ou à l'autoclave.

Ayres Kopke qui le premier administra l'atoxyl dans la race humaine, injecta d'abord 2 cc. de cette solution, quantité qu'il augmenta sans inconvénient jusqu'à 10 cc. et 15 cc. « Cette dernière dose, dit Kopke, a provoqué chez quelques-uns des douleurs à l'épigastre et des vomissements, symptômes qui se sont amendés et ont disparu dans les 48 heures suivantes. Après avoir reconnu chez les premiers traités, que je pouvais employer l'atoxyl dans ces proportions, j'ai commencé le traitement des autres par les injections de 10 cc. et peu après de 15 cc. répétées avec 8 à 10 jours d'intervalle ».

Ayres Kopke n'eut pas de guérison avec l'atoxyl, mais en faisant des piqûres de 10 cc. à 15 cc. pendant des mois, il obtint de très notables améliorations. « Le nombre des trypanosomes, dit-il, diminue dans le sang et dans le suc ganglionnaire ; on peut même n'en trouver aucun à l'examen des préparations directes et l'inoculation aux animaux reste sans résultat. Cependant les flagellés persistent dans le liquide

céphalo-rachidien, à cause probablement de la conservation dans cette maladie de l'imperméabilité des méninges pour les médicaments, ce que j'ai démontré pour l'iode » (1).

Ayres Kopke ne s'était adressé qu'à des malades gravement atteints : Koch (2) publia 907 cas de trypanosomiasés chez des habitants de l'île de Sise qu'il avait traités par l'atoxyl. Vu le grand nombre des malades à soigner, il fut obligé d'aménager des baraquements spéciaux. Dans tous les cas il obtint avec l'atoxyl d'excellents résultats.

Il divisa ses malades en deux catégories ; dans une première il comprit les sujets peu atteints dont les troubles se traduisaient par des sensations douloureuses dans la tête et le thorax, de la faiblesse dans les mouvements, surtout dans les extrémités inférieures, mais sans autres symptômes objectifs que l'engorgement des ganglions lymphatiques. La position de ces ganglions précisait d'ailleurs le diagnostic : sur 356 cas il trouva 347 fois des trypanosomes. La maladie de ceux-ci remontait à quelques mois, deux ans au maximum.

Dans une seconde catégorie, il comprit ceux qui sont plus gravement touchés, qui se traduisent par des troubles musculaires et psychiques.

Les premiers étaient traités par deux injections à 24 heures d'intervalle. Ces injections de 5 centigrammes étaient faites au dos. Six heures après les trypanosomes diminuaient dans les ganglions, pour disparaître à la huitième heure. L'injection abdominale ou crurale donnait les mêmes résultats.

Parmi 180 malades *graves* traités, et la plupart à un état très avancé, on en vit de si bien améliorés, au bout de deux mois, qu'ils n'étaient plus somnolents et pouvaient marcher. Les trypanosomes avaient disparu du liquide céphalo-rachidien. Leur disparition n'implique pas, il est vrai, le retour

1. Congrès international de médecine (Lisbonne 1906, page 14).

2. *Deutsche med. Woch.* 1906, n° 51 ; 1907, n° 2.

ad integrum des lésions qu'a amenées une évolution trop ancienne. Le résultat est néanmoins très important au point de vue de la prophylaxie. La disparition des trypanosomes dure au moins dix jours après l'injection, et leur réapparition est exceptionnelle même 30 à 40 jours après. Il semble donc que la résorption des trypanosomes modifiés par l'atoxyl crée une sorte d'immunité.

Mais un écueil grave qui explique certains insuccès est signalé tout récemment par le Professeur Erhlich (1). Ce savant a remarqué que certains trypanosomes ne disparaissent pas sous l'influence de l'atoxyl. Si nous prenons par exemple un animal qui après une inoculation d'atoxyl, ne présente pas de parasites pendant un certain temps, puis retombe, et a de nouveau des trypanosomes, on lui fait de nouvelles injections d'atoxyl, qui le guérissent une seconde fois, mais finalement les hématozoaires reparaissent. Ce n'est pas l'organisme qui ne peut plus se défendre, c'est le trypanosome qui s'est peu à peu accoutumé à l'atoxyl et sur lequel l'arsenic n'a plus ou presque plus d'action.

On peut ainsi créer des races résistantes à l'atoxyl et cette propriété peut persister ainsi que l'a démontré le Professeur Erhlich après de nombreux passages chez l'animal. « Il s'agit, dit-il, d'un nouvel exemple d'hérédité de caractères acquis à ajouter à tous ceux que nous a déjà fournis l'étude des organismes pathogènes.

L'atoxyl n'en est pas moins un énorme progrès dans la thérapeutique de la maladie du sommeil et nous pourrions encore citer ici les cas de A. Broden et J. Rodhain qui ne manquent pas d'être concluants. Une seule voix est discordante dans ce concert de louanges, celle de MM. Mesnil et Nicolle.

1. P. Erhlich. Chemotherapeutische Trypanosomenstudien, 1907. *Berliner Klin. Woch* (Analysé par F. Mesnil. *Bulletin Institut Pasteur*, 1907, page 337.

Danielo cite deux cas de guérison, l'un après dix mois, l'autre après quatorze mois de traitement.

MM. Würtz et Nattan-Larrier ont communiqué à la Société de médecine et d'hygiène tropicale (1) un cas de guérison probable d'un blanc venant du Congo et montrant des trypanosomes dans le sang ; l'accélération du pouls et la fièvre étaient les signes principaux, il y avait également de temps à autre un peu d'excitation cérébrale. Le malade fut traité par l'atoxyl à dose de 20 centig. par jour pendant un mois, puis interruption de trois semaines ; second traitement d'un mois à même dose. A ce moment le malade ne montre plus de trypanosomes, le pouls et la température sont normaux et le malade se considérant comme complètement guéri (il ignorait la véritable nature de sa maladie) se maria et depuis dix mois sa santé s'est toujours maintenue excellente.

MM. Würtz et Nattan-Larrier font remarquer qu'il ne s'agit là que d'une probabilité de guérison, l'examen négatif au point de vue trypanosomes ne constituant pas une preuve de la disparition des parasites dans l'économie.

Nous concluons donc au *point de vue pratique* que dans le traitement des trypanosomiasés par l'atoxyl on peut faire tous les cinq jours une dose variant de 0 gr. 50 à 1 gr. 50 de la solution à 1/10 en graduant les doses, et en diminuant si l'on a des phénomènes d'intoxication.

Il ne faut pas cesser l'atoxyl dès qu'on ne constate plus de parasites dans le sang, car ce serait s'exposer à des rechutes fatales qui obligeraient à un traitement plus long et plus intensif.

Pour éviter ces rechutes, nous pensons avec M. Martin qu'il suffit de donner le premier mois 1 gr. tous les huit jours, le mois suivant 1 gr. tous les dix jours, puis 0 gr. 50 tous les dix jours.

Nous avons vu précédemment que l'on avait signalé une certaine accoutumance des trypanosomes à l'atoxyl. Il est intéressant de savoir comment se comportera le parasite avec un médicament différent de l'atoxyl ? Si ce médicament est de la même famille, il n'agira pas. Par exemple le dérivé acétylé de l'atoxyl n'agit pas mieux que l'atoxyl ; mais une couleur de la série de la benzidine peut agir.

De ce principe sont nés les traitements mixtes par un composé arsénical et un autre produit.

Traitements mixtes. — Van Campenhout a employé l'atoxyl et la strychnine concurremment avec la balnéation froide. Trois européens traités de cette façon et arrivés à la troisième période de la maladie sont actuellement en bonne santé. Cet auteur préfère la solution d'atoxyl à 5 0/0 au lieu de celle à 10 0/0. Il commence par faire des injections intramusculaires de 0 gr. 25 et augmente de 0 gr. 05 tous les jours ; il va jusqu'à 0 gr. 80 et maintient ce taux pendant trois semaines, puis diminue de 0 gr. 05 tous les jours. Lorsqu'il est revenu à 0 gr. 25 il suspend le traitement pendant un ou deux mois.

Breinl et John L. Todet ont utilisé le même traitement avec succès, mais préconisent les injections intra-veineuses.

M. Louis Martin a expérimenté sur deux blancs en traitement à l'Institut Pasteur ce traitement mixte par l'atoxyl et la strychnine ; voici les résultats qu'il a obtenus : « pendant un mois, dit-il (1), nous avons donné à un malade (n° 4) 1 à 6 milligr. de strychnine, et il paraît s'en être bien trouvé.

Au n° 5 qui était somnolent et apathique, dès le début du traitement, nous avons donné de la strychnine, car le cas était grave, et nous désirions faire profiter le malade de toutes les ressources thérapeutiques. Chez ce malade, l'amélio-

1. *Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1907.

ration n'est pas frappante comme pour nos cas soignés par l'atoxyl seul, mais il est vrai que la gravité du cas nous oblige à être très réservé dans l'appréciation de ce mode de traitement ».

Ayres Kopke attribuant les insuccès obtenus avec l'atoxyl à l'imperméabilité des méninges eut l'idée d'introduire un antiseptique dans le canal rachidien et de combiner avec ce traitement les injections hypodermiques d'atoxyl. C'est ainsi qu'il a introduit une solution de *lysol* dans le canal rachidien suivant la technique employée par Carlos França dans la méningite cérébro-spinale épidémique. Dans les deux cas ainsi traités par Ayres Kopke, l'un dont l'état était très grave ne présenta aucune amélioration. L'autre reçut dans le canal, après ponction lombaire, 9 cc. d'une solution de *lysol* à 1 0/0 ; son état s'est amélioré, et dans les derniers examens de suc ganglionnaire et du liquide céphalo-rachidien, on ne trouva plus de trypanosomes alors qu'on en avait constaté auparavant. Cette voie est évidemment digne d'être suivie ; il serait toutefois préférable d'employer un antiseptique plus puissant que le *lysol* ; l'*aniodol* par exemple qui n'est ni toxique ni caustique et a une puissance antiseptique très grande.

A leur tour, Moore, Nierenstein et Todd (1) ont préconisé une médication mixte par l'atoxyl et le mercure (sublimé ou iodure de mercure) qui a donné de sensibles améliorations dans le traitement de la nagana chez le rat.

Laveran a repris ces expériences sur des cobayes infectés de surra et le traitement mixte de l'atoxyl et biiodure de mercure du sublimé a donné chez ces animaux 3 guérisons sur 12 tandis que le traitement par l'atoxyl seul ne donna que des améliorations toujours suivies de rechutes.

Nous avons nous-même avec grand succès expérimenté ce

1. B. Moore, M. Nierenstein et J. L. Todd. *Annals of trop. med. a parasitology*. Juin 1907.

traitement mixte chez les nègres, mais il faut remarquer que le mercure constitue dans cette médication un grave inconvénient, c'est sa toxicité. Les doses efficaces sont voisines des doses toxiques, et Laveran eut 5 animaux d'expérience sur 12 intoxiqués par le mercure. Il nota de plus des accidents locaux graves à l'endroit où l'on avait fait la piqure : gangrène, abcès, gangrène de l'extrémité des doigts.

M. Laveran (1) a alors soumis des animaux à des médications mixtes avec des composés arsénicaux différents, dans l'espoir, dit-il, que l'action exercée par un des composés sur les trypanosomes pourrait être complétée par l'autre.

Loeffler et Rühs avaient expérimenté une solution d'arsénite de soude et d'atoxyl (parties égales). Cette préparation était très toxique, et ils sont revenus à l'acide arsénieux.

M. Laveran fit des expériences avec des mélanges d'atoxyl et trisulfure d'arsenic, atoxyl et iodure d'arsenic, enfin atoxyl et acide arsénieux. De ces expériences très récentes, cet auteur n'a publié qu'un résultat ; celui des expériences faites avec l'atoxyl et le trisulfure d'arsenic en solution colloïdale.

Très récemment (4 nov. 1907) MM. Laveran et Thiroux publiaient les résultats de l'expérimentation sur les animaux. Le trisulfure d'arsenic qu'il emploie est obtenu en faisant passer un courant d'hydrogène sulfuré dans une solution d'acide arsénieux 1 cm³ du produit contient 9 mg de trisulfure d'arsenic. Employée pure, en injections hypodermiques ou intra-musculaires, cette solution produit des sphacèles : on évite ces accidents en la diluant au 1/10.

La dose que l'on peut injecter à un cobaye de 400 gr. environ est de 4 mgr 5. Des rats de 200 gr. ont supporté des doses de 3 mg. 5 de trisulfure.

Laveran insiste sur l'action remarquable du trisulfure d'arsenic sur les trypanosomes et parmi les résultats obtenus

1. Com. à l'Académie des sciences, nov. 1907.

sur les animaux il cite : 3 cobayes fortement infectés de surra guéris, le premier après 1 seule dose de 4 mg. 5 de trisulfure, le deux autres, deux fois la même dose à 7 jours d'intervalle. Dans quelques cas seulement ce traitement a été suivi de rechutes, ce qui avait toujours lieu avec l'atoxyl seul ou l'acide arsénieux seul.

La médication mixte par l'atoxyl et le sulfure d'arsenic a donné au même auteur de très bons résultats chez les cobayes et chez les rats.

Un cobaye infecté de surra a guéri après avoir reçu deux injections simultanées l'une d'atoxyl (1 centig.), l'autre de trisulfure d'arsenic (3 mill. 6). 60 jours après les trypanosomes n'avaient pas reparu dans le sang.

Enfin les injections alternatives à 48 heures et à 3 jours d'intervalle exposent moins à l'intoxication que l'inoculation simultanée des 2 médicaments.

On a également essayé pour éviter les accidents produits par les injections de trisulfure d'arsenic, accidents très atténués en diluant la solution, de donner ce médicament à l'intérieur. Cette voie présente une tolérance beaucoup plus grande à ce produit. C'est ainsi que Laveran a pu donner à des cobayes, sous la forme d'orpiment solide, par la voie stomacale 3 à 4 fois plus de trisulfure d'arsenic que par la voie hypodermique en solution colloïdale. Il semble donc bien évident que l'on a avantage à associer deux préparations arsenicales telles que l'atoxyl et le trisulfure d'arsenic : l'avenir et l'expérimentation montreront l'association la plus active, le mode d'emploi le meilleur.

CHAPITRE IV

PROPHYLAXIE DE LA MALADIE DU SOMMEIL

Nous avons passé en revue les principaux traitements préconisés contre la trypanosomiasse humaine, et nous avons vu que la médication arsenicale (atoxyl seul ou associé) faisait disparaître du sang les trypanosomes comme dans la malaria les hématozoaires disparaissaient sous l'action de la quinine. Ce dernier médicament étant à la fois un préventif et un curatif pour la malaria, ne pourrait-il pas en être de même des composés arsenicaux pour la maladie du sommeil ?

Loëffler et Rühs l'avaient pensé et firent en ce sens des expériences qui justifiaient les plus grandes espérances : une solution d'acide arsénieux à 1 p. 1000, immuniserait les animaux contre la nagana, une des trypanosomiasés les plus virulentes. Ces faits étaient en opposition flagrante avec les conclusions du Docteur Bruce qui à la suite de ses recherches faites au Zouloulant en 1895-96 concluait que l'acide arsénieux était tout à fait inutile comme prophylactique de la nagana. Des chevaux et un âne saturés d'arsenic auraient contracté la nagana dans les régions à tsé-tsé ; chez un chien l'emploi de l'arsenic est également resté sans effet.

En 1904 Laveran et Mesnil entreprirent des expériences sur l'emploi préventif de l'acide arsénieux dans la nagana et ils résument ainsi leurs conclusions : « Nous avons constaté, comme Bruce, que l'arsenic n'avait pour la nagana aucune

vertu préventive ; les animaux traités préventivement par l'arsenic s'infectent aussi facilement et aussi rapidement que les autres et l'évolution de la maladie n'est pas modifiée ».

A la suite de la publication des résultats de Loeffler et Rühs, Laveran et Thiroux reprirent leurs expériences avec la technique indiquée par les auteurs et publièrent leurs résultats à l'Académie des Sciences (30 sept. 1907).

Loeffler et Rühs employaient des doses de 6 mg. à 10 mg. par kilogramme de cobaye, *per os*, pour prévenir l'infection et administraient ce médicament tous les 3 jours.

Ces auteurs citent les observations de deux cobayes qui après avoir reçu, *per os*, 8 mg. à 10 mg. par kilogramme d'acide arsénieux ont été inoculés de nagana 2 jours après l'ingestion non répétée du médicament et qui ne se sont pas infectés (cobayes 871 et 872).

Laveran et Thiroux emploient pour leurs expériences un trypanosome différent mais moins virulent que celui de la nagana, le *Tr. Brucei* et les expérimentateurs pensent que cela ne peut que donner plus de poids aux résultats qu'ils ont obtenus.

Nous citons textuellement deux observations de Laveran et Thiroux qui nous ont paru très probantes et les réflexions dont les font suivre les auteurs :

Expérience I. — Un cobaye du poids de 430 gr. reçoit le 6 sept. par voie stomacale (au moyen d'une sonde œsophagienne, 4 cm³ de la solution d'acide arsénieux à 1 gr. 0,00 soit 9 mg 3 par kilogramme.

Le 7 sept. le cobaye qui a bien supporté la solution arsenicale est inoculé, sous la peau, avec le trypanosome du surra.

Les examens du sang du cobaye faits du 12 au 18 sept. sont négatifs.

19 sept. On trouve dans le sang du cobaye des trypanosomes très rares qui se multiplient les jours suivants.

Le cobaye est alors utilisé pour une expérience de traitement.

Expérience 2. — Un cobaye du poids de 320 gr. reçoit le 6 sept. *per os* 3 cm³ de la solution arsenicale ce qui représente 9 mg 2 d'acide arsénieux par kilogramme.

Le 8 sept. c'est-à-dire 48 h. après l'ingestion d'acide arsénieux, le cobaye est inoculé sous la peau avec un trypanosome du togo (virus fort de Martini). Du 10 au 13 sept. l'examen du sang du cobaye est négatif.

Le 16 sept. on note à l'examen du sang des trypanosomes rares dont le nombre augmente les jours suivants.

Le cobaye est utilisé ensuite pour une expérience de traitement.

L'incubation a été de 12 jours chez le premier cobaye et de 8 jours chez le second. Il est possible que chez le deuxième cobaye l'évolution du parasite ait été retardée un peu par l'acide arsénieux.

Un cobaye du poids de 520 gr. auquel on avait fait ingérer le 6 sept. 3 cm³ de la solution arsenicale soit 9 mg. 5 d'acide arsénieux par kilog. est mort intoxiqué. On peut donc dire que les doses données par les cobayes I et II (9 mg. 3 et 9 mg. 2 par kilog.) sont les doses très fortes, très voisines des doses toxiques. L'inoculation des trypanosomes pathogènes faites 24 heures ou 48 heures après l'ingestion de ces doses très fortes d'acide arsénieux ayant déterminé l'infection des animaux en expérience, on peut, croyons-nous, en conclure que les propriétés préventives de l'acide arsénieux sont nulles ou bien faibles, trop faibles en tout cas pour être utilisées dans la pratique.

Nous pensons donc que Löffler et Rühls ont donné à tort à l'acide arsénieux une puissance spécifique pour les trypanosomes analogue à celle de la quinine dans le paludisme. Les doses de quinine préventives pour la fièvre palustre sont des doses non toxiques qui peuvent être administrées plusieurs mois. Chez les animaux de boucherie, l'emploi prolongé de l'acide arsénieux aurait le grave inconvénient de rendre la viande et surtout les viscères toxiques pour ceux qui l'ingéreraient.

Nous concluerons donc avec Laveran et Thiroux que l'emploi préventif de l'acide arsénieux contre les trypanosomiasés (trypanosomiase humaine ou trypanosomiase des animaux) ne doit pas être conseillé.

La prophylaxie tient donc toute entière dans les mesures à prendre pour détruire les mouches tsé-tsé ou pour se préserver de leur atteinte. Le premier de ces problèmes, la destruction des mouches tsé-tsé, n'a pas encore trouvé sa solution : on n'a pas découvert un produit analogue au pétrole pour les moustiques de la malaria qui détruirait ces insectes et leur larve.

Il reste les moyens collectifs et individuels sur lesquels nous voulons insister ici.

Le premier des moyens collectifs, serait le débroussaillage des régions infectées, les mouches tsé-tsé recherchant toujours l'ombre comme elles aiment les couleurs foncées. Un autre point important est la destruction du gibier sauvage et des gros animaux tels que les buffles et antilopes, les sangliers, les rhinocéros et aussi les crocodiles. Koch a insisté avec raison sur les causes nombreuses d'infection causées par ces hôtes malfaisants, refuge ordinaire des trypanosomes et nourriture de toutes les mouches.

Il faut songer également à préserver les régions saines de la contagion des habitants des régions contaminées. Cette question est d'autant plus difficile à résoudre que la longue période de latence qui est si fréquente est une importante cause de danger en faisant considérer comme sains des individus qui sont contagieux et en puissance du mal. Sans pousser les choses à l'extrême, et dire avec Corre qu'on ne peut être considéré comme indemne qu'au bout de 7 années, il est certain que la période d'incubation de la maladie du sommeil dure souvent quelques mois. Il faut donc pour les suspects prendre des mesures aussi énergiques que pour ceux qui sont franchement reconnus malades.

Les noirs eux-mêmes pratiquent cette prophylaxie en isolant ceux des leurs gravement atteints. Ne serait-il pas possible d'obliger les tribus à isoler rigoureusement et assez loin de leurs congénères les malades atteints de sommeil patho-

logique de manière à empêcher les tsé-tsé de venir s'infecter à leur contact ? Pour cela on placerait les malades dans des moustiquaires pendant le jour et dans des cases bien abritées. Les tsé-tsé devenues aseptiques ne transmettraient plus la maladie. Les Allemands ont tout dernièrement proposé de défendre l'accès de leur territoire Est Africain à des indigènes provenant de la colonie portugaise voisine contaminée. Il serait désirable que toutes les puissances s'isolent de même : car les contrats d'engagement, bien que devant être enregistrés après visite médicale, le sont, en réalité, dans certains centres de recrutement après visite d'un administrateur ou quelquefois même d'un simple douanier.

Enfin l'on peut dire que les mouches tsé-tsé montrent en règle générale une préférence marquée pour les localités basses, humides et chaudes, sur les bords des rivières ou dans le voisinage de l'eau. Il leur faut en même temps, nous l'avons dit, des endroits couverts, des forêts de mimosa ou la brousse épaisse. On ne trouve jamais de tsé-tsé dans les grandes plaines. Elles forment parfois de véritables essaims dans des espaces assez restreints, que l'on a dénommés dans l'Afrique du Sud *Fly Belts* (champs de mouches). Les indigènes connaissent bien ces parages, et les évitent ou les traversent la nuit. S'il fait clair de lune, les tsé-tsé volent et piquent, tandis que dans l'obscurité elles restent à terre ou sur les branches d'arbres.

Il sera difficile de déshabituer les indigènes d'établir leurs villages sur le bord des cours d'eau, car les sentiers existant à peine dans la brousse, les communications sont surtout faciles par voies d'eau où l'on va en pirogue d'un point à un autre.

Pour ce qui est de la défense individuelle, les indigènes utilisent les *Termitières*, édicules en boue desséchée dont la hauteur varie de 23 cent. à 2 m. et qui sont construits par les fourmis. Les indigènes mettent des charbons ardents dans une marmite, jettent cette boue desséchée de termitière par

dessus et produisent ainsi une épaisse fumée qui chasse tsé-tsé, moustiques et autres insectes.

Il est également recommandé de porter des vêtements très clairs, blancs, de préférence au kakis et autres, les mouches tsé-tsé affectionnant surtout les couleurs sombres, phénomènes que nous avons souvent constatés au cours de nos chasses et de nos marches dans la brousse. C'est peut-être la raison pour laquelle les noirs sont plus piqués que les blancs.

Il sera enfin indispensable, pour se préserver des piqûres des tsé-tsé, de mettre toujours un moustiquaire de tulle ou de gaze entourant le lit et de l'entretenir avec le plus grand soin. Toutes les ouvertures de la maison devront être obturées par des grillages métalliques ne permettant pas le passage des tsé-tsé. Dans l'antiquité déjà les Romains posaient des gazes aux fenêtres contre les insectes (*fenestrae reticulatae ne quod animal maleficum introire queat* : Var. R. R. III. 7) (1).

Enfin si on traverse des régions à tsé-tsé, on portera toujours un moustiquaire en tulle sur les parties découvertes, aux mains des gants de fil épais, au cou-de-pied des guêtres.

Toutes ces mesures prophylactiques sont malheureusement bien difficiles à réaliser dans la pratique. Les nécessités des communications et leur plus grande facilité qui vont de pair avec la civilisation vont à l'encontre de ce qu'il faudrait faire. Les échanges, ainsi que le disait dernièrement Brumpt (2), ne devraient se faire qu'entre régions saines ou contaminées et la maladie, n'étant pas héréditaire, pourrait ainsi être enrayée grâce à des mesures sévères.

1. Celli, A. *La malaria secondo le nuove ricerche*. Roma, 1900.

2. Brumpt, *Arch. parasitologie*.

OBSERVATIONS

Nous avons choisi parmi les observations recueillies au cours de notre mission, quatre des plus intéressantes et plus complètes sur les différents traitements employés par nous, pour les faire figurer dans ce travail.

A l'époque où nous commençons notre ouvrage, aucun document scientifique ne pouvait encore nous servir de base pour l'indication du traitement susceptible d'être employé pour cette maladie encore mal définie.

La première observation indique que l'emploi de la quinine et du traitement spécifique ne nous donna qu'une amélioration passagère qui cessa pendant la période de repos. La médication prescrite est en quelque sorte le résultat d'une erreur de diagnostic sur l'éruption que présentait le malade.

Plus tard des Maîtres éminents songèrent à appliquer à la syphilis le traitement par l'atoxyl, et on a expérimenté pour la maladie du sommeil un traitement mixte à l'atoxyl et à l'hydrargyre.

Dans la seconde observation le malade fut soumis au traitement arsenical par l'arrhénal, puis à cause de l'affaissement du sujet, à une injection de sérum physiologique, ici encore, le résultat bien que satisfaisant au début ne nous donna pas un résultat définitif.

La troisième traite d'un cas présenté par un Sénégalais, nous pensions que grâce à son rapatriement et aux stimulants

prescrits, caféine, éther et liqueur de Fowler nous pourrions amener ce malade à recouvrer sa santé une fois rentré dans son pays. D'après les résultats communiqués la maladie ne fut pas enrayée et la terminaison fatale se produisit. La quatrième observation montre un malade auquel nous avons prescrit le traitement de la bacillose : quinquina, lécithine et cacodylate. Le résultat fut nul et le malade succomba.

Je joins à ces observations celles plus récentes communiquées la première par MM. A. Broden et J. Rodhain, et la seconde de M. Kérandel signalée tout récemment par M. L. Martin.

Ces observations portant sur les individus de race blanche montreront le péril à éviter et la nécessité d'enrayer au plus vite une maladie dont les ravages s'étendent de plus en plus rapidement.

OBSERVATIONS PERSONNELLES (Inédites.)

Observation 1. — Tissambo, sujet Loango, travailleur chez Delon et Cie, à Cap-Lopez.

Ce sujet est âgé d'environ 20 ans, relativement peu vigoureux (1), depuis peu de temps à Cap-Lopez, habite ordinairement un village riverain de la Nyanga, région où sévit la maladie du sommeil.

Le 23 septembre 1903 son patron me le présente avec les explications suivantes :

Depuis deux mois à la suite de fièvres, qu'il attribue au paludisme, Tissambo employé sur la grève à charger des marchandises s'arrête brusquement de travailler, dans les premiers temps même, craignant une réprimande il se cachait derrière une épave qui se trouvait sur la plage, mais au moment où on me le montra il s'endormait où il

1. C'est le cas le plus fréquent chez les Loangos, à l'encontre de chez les Pahouins qui sont en général robustes.

se trouvait, je le vis un jour affalé sur un ballot qu'il allait soulever, car il continuait encore son travail.

N'ayant encore jamais vu de cas de maladie du sommeil et ne la connaissant que par les différents travaux publiés à cette époque, je fus frappé du faciès spécial que présentait le malade : œdème des paupières ; la paupière à demi close laisse percevoir cependant le globe oculaire brillant et fixe. Il se laisse cependant distraire, mais faiblement, par les perceptions extérieures.

C'est, je le reconnus par la suite, un très bon signe de diagnostic à première vue ; mais ce qui me frappa encore davantage ce fut les nombreuses éruptions (1) et ulcérations qu'il présentait sur tout le corps. Je l'interrogeai alors et recherchai des signes certains de spécificité, tant les ulcérations ressemblaient à des accidents spécifiques. Je lui ordonnais donc : 1 cueillerée à café de solution de lactate de mercure (2) tous les matins pendant une semaine. La semaine suivante j'administrai 4 grammes d'iodure de potassium par jour, puis repos de 15 jours pensant qu'il pouvait exister une corrélation entre ces deux maladies ; en outre je lui prescrivis de la quinine.

Le malade suivit le traitement jusqu'au 25 octobre, époque où je quittais Cap-Lopez. A ce moment la maladie était restée stationnaire, les phénomènes de somnolence ne s'aggravant pas.

D'après les renseignements qui me furent donnés par la suite, lorsque vint la période de repos prescrite dans le traitement, les symptômes qui jusqu'alors étaient restés ce qu'ils étaient au mois de septembre s'aggravèrent brusquement, et le malade absolument incapable de s'éveiller, mourut le 2 novembre.

Le traitement spécifique combiné à la quinine, qui d'abord avait paru enrayer le mal, sans le guérir, ne me donnait donc aucun résultat final.

1. Les éruptions et ulcérations cutanées, tout en étant un bon signe de diagnostic, sont tellement fréquentes sur l'épiderme du nègre le mieux portant qu'il faut toujours réserver ce symptôme.

2. Ce traitement par le lactate nous avait donné de très bons et très rapides résultats au Tonkin où le Dr Le Roy des Barres l'employait couramment dans la syphilis.

Observation 2 Personnelle). — Tchikaïa, sujet Loango, employé à la plantation d'Ashouka (Ogooué).

Le 20 septembre 1905 M. Courvoisier, directeur de la plantation, me montra Tchikaïa endormi sur une claie où il triait auparavant du café.

A l'examen, le malade présente des ganglions cervicaux fortement augmentés de volume surtout en arrière, et tendant à la suppuration. N'étant qu'en déplacement de chasse je n'avais qu'une petite troussé, je lui ponctionnai néanmoins le ganglion qui me parut le plus volumineux, dans la région carotidienne gauche, pensant amener un soulagement au malade qui souffrait, disait-il, énormément.

M. Courvoisier m'autorisa à l'emmener à Komadéké où j'avais installé mon centre d'opérations.

Dès mon arrivée je lui fis une ponction lombaire (procédé de Quinke). Le liquide céphalo-rachidien contenait de nombreux trypanosomes. J'inoculai un jeune chimpanzé que j'avais, mais la bête trop jeune et déjà affaiblie mourut deux jours après. Je mis Tchikaïa au traitement arsenical :

Solution d'arrhénal à 1/10 de X à XX gouttes progressivement pendant dix jours.

Je fus surpris de voir le malade s'améliorer rapidement : au bout de 10 jours, il pouvait, lui incapable de remuer auparavant, aider faiblement, il est vrai, les boys dans leur service. L'appétit était augmenté à un tel point que malgré la ration semblable à l'ordinaire que je donnais aux autres travailleurs, Tchikaïa volait les rations des autres ; il tua un jour et mangea, sans les plumer, deux jeunes cannelons.

Je le laissais reposer dix jours et repris le traitement par l'arrhénal. Le 23 octobre il retomba dans un accès de somnolence plus profond, en montant les marches d'un escalier, je le fis porter dans sa case, depuis ce jour il ne reprit connaissance qu'une fois à la suite d'une injection intra-veineuse de 500 cm³ de sérum physiologique que je lui fis.

Appelé d'urgence auprès d'un Européen à Fort-Gérard (Région de l'Icoï) je m'absentai, et huit jours plus tard, à mon retour à Komadéké, j'appris que Tchikaïa était décédé deux jours avant mon retour.

L'arrhéнал employé seul, malgré l'injection de sérum artificiel, avait pendant un court laps de temps ranimé le malade et la rechute terminale avait brutalement suivi de près la réaction.

Observation 3 Personnelle. — Samba, tirailleur sénégalais, 23 ans, rapatrié du poste de Mayumba.

Ce tirailleur se trouvait à bord du steamer « Ville de Macéo » lors de notre premier départ pour la France et il nous fut confié par M. le gouverneur Gentil qui rentrait par ce même paquebot.

A l'examen, mis à part le symptôme essentiel de sommeil, le malade ne présente absolument que le faciès spécial dont nous avons conservé le cliché.

Ce tirailleur se rendant à Dakar, dans ses foyers, nous avons pensé que le changement de climat pourrait peut-être influencer sur la marche de la maladie.

Pendant les 15 jours que nous avons eu à lui donner nos soins lui fis consécutivement :

1° Une injection de Caféine de 10 centigr. tous les deux jours.

2° Piqure d'éther chaque matin 1 centimètre cube.

En outre chaque jour nous lui donnions :

Liqueur de Fowler : de XX à XXX gouttes.

Lors de notre arrivée à Dakar le malade dont l'état était resté stationnaire pendant la traversée (il n'eût pas de fièvre, pas d'accélération du pouls et que de très courts accès de somnolence), put s'embarquer sans aide dans le canot qui le mena à terre et aller seul à l'hôpital où il fut admis. D'après les renseignements qui nous sont parvenus il fut soumis au même traitement et après une période stationnaire succomba quelques mois plus tard. Les stimulents et la liqueur de Fowler n'avaient donné aucun résultat appréciable.

Observation 4 (Personnelle). — Tissambo fils de Pembi (sujet Loango âgé d'environ 20 ans, travailleur à la Société du Haut-Ogooué nous fut présenté par notre regretté ami Chaussé, directeur de la Compagnie le 2 octobre 1903. — Syplôme primordial somnolence. A l'examen nous constatons une légère augmentation des ganglions de la région cervicale ; œdème des paupières, éruptions et surtout état cachectique avancé ; cet individu présentait en outre des signes d'auscultation de bacillose avancée : souffle caverneux au sommet droit, râle humide à gauche. C'est cette dernière constatation qui

tout en maintenant le diagnostic de maladie du sommeil ne parut devoir présenter une analogie dans l'évolution de ces deux maladies, c'est pourquoi ce jour même et les 10 jours suivants nous lui faisions une injection de 5 centigrammes de cacodylate de soude et lui donnions à prendre tous les matins :

Extrait fluide de quinquina 4 grammes.

Les 10 autres jours : injection d'huile gâfacolée 1 centimètre cube jusqu'au 27 octobre date à laquelle il entra à l'hôpital de Libreville où il mourut la semaine suivante.

Le traitement barillaire, malgré l'analogie présentée par la période terminale de la maladie, ne donnait donc aucune satisfaction.

Observation 5 (Résumé de l'observation publié par A. Broden et J. Rodhain dans le n° 3 du livre II, 1907 des : *Archiv für Schiffs-und. Tropen-Hygiene*, page 75). — Malade n° 4. Le Père, A. missionnaire, âgé de 38 ans, au Congo depuis mai 1904, s'est toujours bien porté, tombe malade deux mois après son arrivée à M'paku (1).

Symptômes généraux. — Fatigue générale et fièvre tous les soirs.

Premier diagnostic. — Infection malarienne; il est traité pendant un mois par la liqueur Fowler : XV gouttes.

Nouvel examen suivi de ponction donnant le diagnostic de trypanosomiase; on lui donne alors à dose croissante jusqu'à XLV gouttes par jour de liqueur de Fowler. A ce moment il rentre en Europe et durant le voyage un médecin lui conseille de prendre de l'arséniate de strychnine : il en prend jusqu'à 29 granules de 0,5 millig. en un jour sans aucune amélioration.

On lui ordonne alors le traitement par l'atoxyl, bien supporté par le malade.

On constate alors :

1^{re} Amélioration de l'état général, pas de fièvre, augmentation du poids et de la force musculaire.

2^o Disparition des trypanosomes dès le début du traitement.

3^e Régression des ganglions lymphatiques, pas de glande permettant une ponction à la seringue de Pravaz. Malgré ces résultats les auteurs continuent le traitement (1^{er} février 1907).

1. Poste infesté par *Glossina palpalis*.

La plus récente observation de MM. Würtz et Nattan-Larrier citée au cours de ce travail montre avec quelles réserves il faut considérer le pronostic malgré la disparition des trypanosomes dans l'économie.

Observation 6 (Dr Louis Martin). — Mission du Haut-Logone. Trypanosomiase humaine (Européen). — Observation prise à Brazzaville le 25 septembre 1906, par les docteurs J. Kérandel et Heckenroth.

Pierre C., né à Brest, âgé de 28 ans, est au Congo depuis vingt-cinq mois. C'est son premier séjour aux colonies.

Il a été envoyé directement de France à la mission Saint-François (Boundji), sur l'Alima, en passant par Uratadi et Brazzaville, où il a séjourné trois semaines. Le trajet de cette dernière localité à la mission Saint-François s'est effectué par la voie fluviale du Congo et de l'Alima. Sur une partie de ce parcours, Basse-Alima-Congo, la *Glossinia palpalis* et les taons sont très nombreux, comme nous avons pu le constater nous-mêmes.

La mission Saint-François est installée sur les bords sablonneux de l'Alima à vingt mètres de la rive. L'arrière-plan du terrain est constitué par des plaines herbeuses et des forêts. Il existerait dans la région un grand nombre de moustiques, de taons et de mouches piquantes analogues à des Glossines que nous avons montrées au malade et qu'il a parfaitement reconnues. Ces mouches se retrouveraient jusqu'à un kilomètre et demi du fleuve.

La région serait malsaine et les pères auraient des accès de fièvre assez fréquents ; toutefois leur état général est satisfaisant. Les enfants indigènes de la mission se portent bien ; un décès s'est récemment produit par suite de maladie du sommeil.

Le frère, exerçant la profession de menuisier, travaillait le plus souvent dehors, dans le courant de la journée, soit en forêt pour abattre des arbres, soit près de la mission pour le montage des cases et l'entretien des jardins. Son alimentation se composait de gibier (bœuf sauvage, antilopes, etc.), de poisson, de quelques légumes frais, de manioc et de conserves. L'eau de boisson était prise directement au fleuve et n'était pas filtrée, elle était souvent sale et mauvaise au goût.

Antécédents héréditaires. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — Ostéo-myélite dans le jeune âge, cicatrices à la jambe gauche.

Histoire de la maladie. — Dès son débarquement à Uratadi, en juillet 1904, Pierre C. aurait eu de la fièvre pendant trois jours. Puis il s'est bien porté pendant vingt et un mois. Il prenait quelquefois de la quinine, environ 0 gr. 25 à 0 gr. 30 tous les huit jours.

Le début de la maladie actuelle semble remonter à quatre mois. A cette époque, le frère aurait d'abord ressenti une sorte de gonflement épigastrique, accompagné d'oppression, puis de tuméfactions douloureuses et passagères localisées soit aux jambes, soit aux avant-bras. En même temps survient de la fièvre apparaissant chaque soir pendant une semaine, mais pas de céphalalgie, de courbature ni de vertiges. Le malade se sent mieux pendant la journée. Il éprouve toutefois de la lassitude. La fièvre a paru céder à la quinine ; mais les autres phénomènes ont persisté. Le sommeil est plus profond et plus prolongé la nuit, et le besoin de la sieste se fait sentir plus impérieux.

Depuis trois mois que le malade est à Brazzaville, la température monterait assez souvent le soir à 38°, 38° 5.

Etat actuel. — Aujourd'hui le frère a les traits tirés, le facies terreux et un état anémique très accusé par la décoloration des téguments et la pâleur des conjonctives et des muqueuses. Il répond assez bien aux questions qu'on lui pose, mais seulement après un moment de réflexion ; la paresse intellectuelle est évidente. Il est courbé et traîne légèrement en marchant. D'après les pères de la mission de Brazzaville, notre malade a toujours été d'un naturel apathique quoique bon travailleur.

Deux symptômes nous frappent : des taches rouges et des œdèmes disséminés sur les diverses parties du corps.

Les paupières paraissent tuméfiées ; mais un examen plus attentif nous montre que l'œdème n'intéresse que le rebord orbitaire, formant ainsi un bourrelet circulaire très net autour de la cavité de l'orbite. A la face, la tuméfaction s'étend aux pommettes et à la lèvre supérieure. Aux pieds et aux jambes, l'œdème est très marqué et dur à la pression avec une teinte générale violacée. Aux bras existent d'autres placards d'œdèmes analogues aux « tumeurs de Calabar ».

Les taches rouges sont disposées en arcs de cercle, formant des bandes larges de un à cinq centimètres, et dans les intervalles la peau est normale. Par cette disposition, le tronc du malade présente un aspect léopardé. Au niveau des taches, les veinules cutanées sont très dilatées, variqueuses, rouges violacées et s'aperçoivent très nettement disposées en rayons dans les arcs de cercle auxquelles elles appartiennent. Le derme est épaissi, induré et très légèrement douloureux à la pression. Ces indurations cutanées se déplacent fréquemment dans les diverses parties du corps.

Les taches rouges sont plus foncées, légèrement violacées, et particulièrement apparentes au niveau du thorax, tandis qu'à l'abdomen la rougeur est beaucoup moins accusée. La différence des teintes est nettement limitée par le rebord des fausses côtes.

A la région dorsale, aux cuisses et aux bras, les taches sont moins nombreuses et moins colorées.

Appareil lymphatique. — Malgré la palpation la plus minutieuse, nous ne trouvons aucun ganglion engorgé dans les divers groupes cervicaux.

Dans les creux auxiliaires existe à droite et à gauche un ganglion gros comme une petite noisette.

Aux aines se trouvent : à gauche, quatre ganglions de la grosseur d'une amande, et, à droite, quatre ganglions un peu moins gros.

Les ganglions cruraux et épitrochléens ne sont pas hypertrophiés.

Appareil respiratoire. — Rien d'anormal.

Appareil digestif. — L'appétit est conservé ; nous n'avons constaté rien d'anormal du côté du tube digestif.

Le foie n'est pas douloureux à la pression et ne dépasse pas le rebord des fausses côtes.

Les urines ne contiennent pas d'albumine. Les mictions ne sont pas plus fréquentes que d'habitude.

Appareil circulatoire. — Le pouls et les bruits du cœur paraissent normaux. Pas d'hypertrophie cardiaque.

La rate n'est pas augmentée de volume.

Système nerveux. — La sensibilité au chaud, au froid et à la piqure est normale sur les placards d'induration et sur les parties saines.

Le réflexe rotulien est diminué à droite et exagéré à gauche,

Des réflexes abdominaux, celui du tendon d'Achille et celui du poignet sont normaux.

Les pupilles réagissent normalement à la lumière et à l'accommodation. Elles sont égales.

Le signe de Romberg n'existe pas.

Il n'y a pas de tremblement intentionnel, pas de tremblement de la langue, ni des doigts étendus.

La trépidation épileptoïde du pied n'a pu être provoquée.

L'acuité auditive est notablement diminuée à gauche ; l'oreille interne paraît atteinte.

L'odorat est normal à droite et à gauche.

La vue est conservée des deux côtés.

Examen microscopique du sang. — Trois trypanosomes ont été découverts dans une même préparation de sang frais après un examen rapide.

Six trypanosomes ont été trouvés dans une préparation colorée de petite étendue ; ils rappellent par leur forme le *Trypanosoma gambiense*.

D'autres préparations en contiennent également.

Traitement. — Le malade a suivi, pendant deux mois environ, un traitement au cacodylate de soude en injections sous-cutanées, à la dose de 2 centigrammes par séance.

Quand le malade est arrivé à l'hôpital Pasteur, il avait encore les rougeurs du thorax, mais sans prurit.

Les ganglions des aisselles et des aines étaient engorgés, ceux du cou ne l'étaient pas, ni les épitrochléens.

Le malade a la marche traînante, le corps est légèrement courbé en avant.

Il a de l'œdème des jambes et de la face, surtout marqué à la lèvre supérieure, et il accuse de la douleur dans les jambes et dans les pieds.

Lorsqu'on l'interroge, il ne répond pas immédiatement ; s'il n'est pas somnolent, il a évidemment de la paresse intellectuelle.

Le diagnostic a été chez lui très facile à établir. En exami-

nant le sang directement entre lame et lamelle, on trouve des trypanosomes.

Après centrifugation, on en voit des quantités.

Le sang est auto-agglutinable rapidement et nettement.

Par ponction lombaire, on retire 10 cc. de liquide céphalo-rachidien qui s'écoule en jet rapide. Il contient des trypanosomes.

Ce liquide devient légèrement louche après ébullition ; il est un peu plus trouble que le liquide céphalo-rachidien normal.

Ce malade a été aussitôt mis au traitement par l'atoxyl seul.

Entré le 12 novembre, il reçoit, le 14, 0 gr. 50 d'atoxyl ; le 19, 1 gramme ; et le 24, 1 gr. 50 ; il a supporté sans inconvénients ces doses fortes et répétées.

Les effets du traitement sont rapidement favorables.

Le poids du malade, qui était de 57 kilos le jour de son arrivée, est tombé, huit jours après, à 52 k. 900 par suite de la disparition de l'œdème, pour augmenter ensuite progressivement avec l'amélioration de son état, et atteindre 59 kilos.

Au dynamomètre, on note, à l'arrivée du malade : main droite 75, main gauche 65.

Un mois après : main droite 85, main gauche 75.

Deux mois après : main droite 90, main gauche 85.

A partir de la 1^{re} injection d'atoxyl, les taches rouges ont diminué progressivement pour disparaître après 2 mois.

Les ganglions ont diminué de volume.

L'œdème des jambes n'a pas apparu quand le malade s'est levé.

L'œdème de la face a persisté longtemps tout en diminuant.

Les trypanosomes ont disparu du sang.

Il n'y a plus de trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien, le 1^{er} février 1907.

Température et pouls. Chez ce malade, la température a

rarement dépassée 38° et 13 jours après le début du traitement elle n'a pas dépassé 37°.

Par contre le pouls battait 100 et 120 et ce n'est qu'un mois après le traitement qu'il a baissé à 80.

Deux faits méritent d'être retenus.

Les premières injections d'atoxyl ont donné des élévations thermiques : la 1^{re} de trois degrés, la suivante de un degré ; puis, tant que les injections ont été fréquemment répétées, il n'y a pas eu d'élévation de température.

Trouvant le malade amélioré, nous avons cessé les injections d'atoxyl pendant 12 jours ; or, le 12^e jour, le malade a eu de la fièvre ; on a aussitôt donné de l'atoxyl qui a encore augmenté la température.

Depuis cet accident, nous avons donné tous les huit jours 1 gramme d'atoxyl et le malade continue à s'améliorer.

Aujourd'hui, 4 mars 1907, il est en très bon état ; de tous nos malades, c'est celui qui a été le plus rapidement amélioré, il faut remarquer que c'est aussi celui qui a reçu les plus fortes doses d'atoxyl.

Observation 7. — (Dr Martin). Observation prise à Brazzaville par le Dr Lebeuf, médecin aide-major des troupes coloniales, membre de la mission du sommeil au Congo. — Van der M..., né en Hollande (octobre 1876). A fait deux séjours au Congo. Pendant son premier séjour qui a duré quatre ans, il est toujours resté à Brazzaville, sauf pendant un court voyage qu'il fit dans la Sangha à la fin de ce séjour.

A son retour en Europe, on constata, paraît-il, qu'il était atteint de filariose.

Deuxième séjour : a passé deux ans dans la Haute Sangha (à Carnot et au nord de ce poste). Vient de retourner à Brazzaville.

Le sujet se dit malade depuis huit mois environ : l'affection aurait débuté par une grande sensation de faiblesse, laquelle n'aurait fait depuis que s'accroître ; c'est actuellement à peu près la seule chose dont se plaigne le malade.

Bien que l'appétit soit conservé, l'amaigrissement est très prononcé.

Ganglions. — Deux groupes cervicaux, l'un à gauche, en arrière de l'angle de la mâchoire ; l'autre à droite, en arrière du sterno-cléido-mastoïdien. Ce dernier est ponctionné ; résultats : nombreux eucocytes, pas de trypanosomes.

Eruptions cutanées. — Papules inflammatoires : aucun caractère circoné. Du sang de scarification examiné ne révèle pas de trypanosomes.

Examen direct du sang. — *F. perstans* = très rares.

Trypanosome = 0

Ponction lombaire. — Pression élevée : le liquide céphalo-rachidien, d'apparence limpide, s'élance en jet. 8 c. c. sont centrifugés ; résultats : très nombreux leucocytes (surtout lymphocytes), très nombreux trypanosomes.

Traitement. — 25 centigrammes atoxyl le 15 décembre.

50 — — le 19 —

Parti pour l'Europe par le courrier belge du 20 décembre.

Voici les renseignements complémentaires que le malade a pu nous fournir. En mai 1906, il a souffert d'une bilieuse hématurique qui a été le point de départ de ses accidents.

Depuis lors, s'est senti fatigué par moments, mais il a pu continuer son travail et ses tournées d'inspection ; toutefois on avait noté un changement dans son caractère : de doux qu'il était, il était devenu assez irritable.

Depuis le mois de juillet, il a eu des rougeurs sur le corps et des démangeaisons, puis des pustules (craw-craw) dont il porte encore 6 cicatrices pigmentées sur le thorax.

Au mois d'octobre, étant à cheval dans l'après-midi, il est pris de somnolence et tombe ; les jours suivants, la matinée se passe bien, mais l'après-midi il a des somnolences invincibles ; un médecin consulté le fait descendre à Brazzaville où il a été examiné par MM. Allain et Lebœuf.

Le 17 janvier 1907, il entre à l'hôpital Pasteur, et ce qui

caractérise son état, c'est une somnolence persistante malgré un état général assez bon.

Sitôt qu'on l'abandonne à lui-même, il s'endort, mais dès qu'on pénètre dans sa chambre, il s'éveille, cause et répond aux questions après avoir réfléchi quelques instants.

Quand il dort, il gratte sa peau avec ses ongles ; quand il est éveillé, malgré lui, il en fait autant, tellement les démangeaisons sont vives.

La peau est légèrement rosée, mais il n'y a pas d'éruption bien nette.

Les ganglions du cou sont très peu engorgés, ceux des aisselles et des aines sont plus volumineux que d'habitude, mais ils sont vraiment très peu tuméfiés.

La rate est assez grosse (10 cm. dans son grand diamètre) et le foie déborde les fausses côtes de deux travers de doigt.

Il n'a pas de fièvre et le pouls n'est pas très rapide. La température évolue aux environs de 37° ; le pouls bat de 80 à 90.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

A l'examen du sang, on ne trouve pas de trypanosomes après centrifugation, mais M. Mesnil trouve un embryon de filaire sans gaine (*F. perstans*).

Le liquide céphalo-rachidien contient très peu de trypanosomes, puisque, sur 2 examens pratiqués, M. Vassal seul trouve deux trypanosomes.

Le sang et le liquide céphalo-rachidien sont inoculés dans le péritoine de deux cobayes ; le cobaye inoculé avec le sang meurt le 4 mars, son sang contient de très nombreux trypanosomes.

Le sang s'auto-agglutine très rapidement et en gros ilots ; il est examiné par le Dr Darré qui trouve 28,30,000 globules rouges et 3,300 globules blancs.

Ce malade est aussitôt traité et il reçoit le 20 janvier 0.30 d'atoxyl.

Il reste somnolent quelques jours.

Le 22, le malade reçoit sous la peau 1 gramme d'atoxyl.

Le 23, il vomit ses aliments, mais il n'a pas de diarrhée. Craignant des accidents arsenicaux, on attend 3 jours avant de renouveler la même dose, et tous les 3 jours il reçoit 1 gramme d'atoxyl pendant la fin de janvier et le mois de février.

En même temps nous donnons 0,50 d'extrait de quinquina et de 1 à 6 milligrammes de strychnine, qui ici est indiquée, étant donné l'état d'affaissement général.

Le samedi 26, le malade est un peu plus éveillé et le dimanche 27, il peut se lever pendant une heure.

Son état s'améliore ; cela durera-t-il ? La suite le dira et l'observation de ce malade sera des plus intéressantes, car, c'était bien un dormeur, et presque uniquement un dormeur.

Observation 8. — Paul Jean-Marie V., âgé de 28 ans, sous-lieutenant d'infanterie coloniale, a été envoyé à l'hôpital Pasteur par M. le Dr Mathis, médecin des troupes coloniales.

Parti aux colonies comme sous-officier le 1^{er} juin 1903, le lieutenant V. y demeura jusqu'à la fin novembre 1904, soit 18 mois.

Il séjourna à Fort-Lamy et voyagea dans les vallées du Chari et de l'Oubanghi.

Le 19 septembre 1906, il entre à l'hôpital Pasteur. Il est tellement malade qu'il est impossible de reconstituer son histoire ; sa famille nous donne les quelques renseignements que voici :

A son retour des colonies, il se prépare à l'École Saint-Maixent, où il est reçu le 1^{er} avril 1905. Il peut suivre l'école, mais avec difficulté ; car il lui est impossible de travailler d'une façon régulière et suivie.

Le 1^{er} avril 1906, il est nommé sous-lieutenant au 6^e colonial à Brest où, après quelques mois de séjour, il est admis à l'hôpital et finalement renvoyé dans sa famille.

Depuis son retour des colonies, il reste deux ans et demi en France, et personne jusqu'à la fin n'a pensé à la maladie du som-

meil ; son frère, sergent dans l'infanterie coloniale, explique le cas au Dr Mathis qui soupçonne la vérité et l'envoie à l'hôpital Pasteur le 19 septembre 1906.

Cette histoire a dû être celle de bien des coloniaux qui ont été catalogués « anémie » et chez lesquels on ne pouvait porter un autre diagnostic ; car pour caractériser la maladie du sommeil, il fallait connaître le trypanosome, savoir le chercher et le trouver, ce qui, même aujourd'hui, n'est pas toujours facile.

Le malade, à son arrivée, est aussitôt examiné : le sang centrifugé ne contient pas de trypanosomes, mais il en existe dans le liquide céphalo-rachidien.

A l'examen clinique :

On trouve le malade somnolent, presque comateux ; il est très amaigri et présente deux escarres sacrées de chaque côté de la ligne médiane.

La peau ne présente pas d'éruption, mais le malade a de fortes démangeaisons : de plus, il a par moments des sueurs très abondantes.

Quand il peut répondre, il accuse une forte douleur dans les pieds qui sont œdématiés.

Les ganglions de l'aisselle et de l'aîne sont augmentés de volume et durs des deux côtés.

Pendant 4 jours, il reste à l'hôpital presque toujours somnolent, couché sur l'un ou l'autre côté, la bouche ouverte laissant couler continuellement de la salive.

L'avant-dernier jour, il a pendant la nuit une crise épileptiforme, de la contracture des mâchoires, des vomissements bilieux.

Le dernier jour, il est dans le coma ; ses extrémités sont cyanosées, ses yeux injectés, les muscles des lèvres et des sterno-cléido-mastoïdiens ont des tremblements convulsifs ; tout le corps est recouvert de sueurs abondantes, il a des selles involontaires.

La respiration, régulière jusqu'à midi, s'accélère, devient très rapide, et le malade meurt le 25 septembre 1906 à 9 heures du soir.

Pendant son séjour, la température a évolué d'abord entre 37° et 38°, tandis que le pouls était à 120 ; les derniers jours, la température s'élève aux environs de 39° et le pouls monte à 140. Ce malade a donc présenté le symptôme, si fréquent dans cette affection, d'un

pouls beaucoup plus rapide [que] ne le comporte la température.

Les urines du malade contenaient des traces d'albumine.

Le liquide céphalo-rachidien chauffé est devenu à peine louche.

Malgré la gravité du cas, nous avons injecté sous la peau du malade, dès le surlendemain de son entrée, 50 centigrammes d'atoxyl : il n'y a eu ni accident ni amélioration.

A l'autopsie, M. Salimbeni a noté : une légère lepto-méningite chronique, de l'hyperhémie de la pie-mère, une légère augmentation du liquide céphalo-rachidien dans les ventricules latéraux et dans les espaces sous-arachnoïdiens et un peu d'œdème cérébral.

Il y a en plus de la broncho-pneumonie au lobe supérieur à droite ; à droite et à gauche, il y a à la base de l'engoûment hypostatique.

La rate est tuméfiée ; le myocarde est dégénéré ; les reins sont atteints de néphrite parenchymateuse ; le foie a de la dégénérescence graisseuse ; la muqueuse vésicale est parsemée d'hémorragies punctiformes ; les ganglions de l'aîne et de l'aisselle des deux côtés sont engorgés.

Le sang et le liquide céphalo-rachidienensemencés en bouillon ne donnent pas de culture.

A l'examen direct du liquide céphalo-rachidien, on trouve sous le microscope deux trypanosomes à peine mobiles.

Dans le sang on ne trouve rien.

Le sang et le liquide céphalo-rachidien inoculés dans le péritoine de rats et de cobayes n'ont pas infecté les animaux, soit parce que l'autopsie fut faite 24 heures après la mort, soit par suite de l'influence de l'atoxyl.

CONCLUSIONS

I. Avant l'époque contemporaine on ne savait rien de la maladie du sommeil et son traitement rudimentaire se bornait à un traitement symptomatique consistant en révulsifs, douches, saignées, strichnine, phosphore, café, etc.

II. La découverte du trypanosome dans le sang et le liquide céphalo-rachidien devient la véritable date de la thérapeutique de la maladie du sommeil. Elle consista d'abord en antiseptiques : mercure, iodure de potassium, bleu de méthylène, quinine.

Laveran essaya les injections de sérum d'un animal réfractaire au tryp. gambiense. Ce traitement échoua complètement. Koch et Schilling cherchèrent à immuniser des bovidés : cette méthode d'atténuation des virus est peut-être le remède spécifique que l'avenir nous donnera.

III. La médication arsénicale domine toute la thérapeutique actuelle de la maladie du sommeil : Laveran a associé avec un certain succès l'acide arsénieux au trypanroth (dérivé des couleurs d'aniline). Koch a substitué à l'acide arsénieux l'atoxyl (anilid-métarsénieux) quarante fois moins toxique que son poids d'arsenic. Mesnil et Nicolle moins heureux que Koch, Thomas et Ulenhuth avec l'atoxyl ont remis en honneur avec Loëffler et Rühs l'acide arsénieux.

Enfin Moore, Nierenstein et Todd préconisent actuellement

l'union de l'atoxyl et du mercure, médication qui présente le grave inconvénient d'être dangereuse, les doses de mercure efficaces étant voisines des doses toxiques.

En résumé, le véritable traitement de la maladie du sommeil reste à trouver.

Il faut s'efforcer d'enrayer ce fléau colonial par la prophylaxie.

IV. Elle consistera essentiellement dans l'isolement des sujets atteints et même des suspects ; dans l'interdiction pour une peuplade contaminée de pénétrer sur le territoire d'une peuplade saine ; dans la destruction enfin du gros gibier sauvage, hôte habituel des trypanosomes et nourriture des mouches.

V. Ne pouvant détruire directement les mouches tsé-tsé, ce problème étant jusqu'ici resté insoluble, on se préservera de leurs piqûres en évitant d'établir les villages au voisinage des fleuves et des marécages où elles abondent. On s'en protégera en portant un moustiquaire en tulle sur les parties découvertes, aux mains des gants en fil serré, au cou-de-pied des guêtres, et autant que possible des vêtements de couleur claire.

VU :

Le Président,
RAYMOND.

VU :

Le Doyen,
M. DEBOVE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

- LAVERAN. — Comptes-Rendus de l'Ac. des Sciences, 30 sept. 1907.
LAVERAN et THIROUX. — Contribution à la thérapeutique des trypanosomiases (Ac. des Sciences, 4 nov. 1907).
MOORE (B.), NIERENSTEIN (M.) et TODD (J. L.). — *Annals of trop. med. a. parasitology*, juin 1907.
LOEFFLER (F.) et RUHS (K.). — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1907 n. 34.
BRUCE (D.). — *Rapports sur le nagana*, 1895-96.
LAVERAN (A.) et MESNIL. — *Trypanosomes et trypanosomiases*. Paris, 1904.
GUÉRIN. — *Thèse*. Paris, 1869.
CARLES (Jules). — *Thèse*. Montpellier, 1863.
MEUSE. — *Arch. f. schiffs. und Tropen. hyg.*, 1905.
MESNIL et NICOLLE. — *Ann. de l'Inst. Pasteur* 1906 juin-juillet, n. 6 et 7.
Comptes rendus du Congrès de Lisbonne, avril 1906.
AYRES KOPKE. — *XV^e Congrès de Médecine* (Lisbonne, 1906).
— *Archivos d'hyg. et path. exoticas*. Lisbonne, déc. 1906.
SUTON BREINL et JOHN TADET (L.). — *British Medical Journal* 19 janvier 1907.
WELLMANN (T. C.). — Human trypanosomiasis and Spinchtons in Portugese south. West-Africa, with suggestion for prevesting their spread in the Colony. *The Journal of hygiene*, vol. VI, n. 3, juillet 1906.
AYRES KOPKE. — Investigações sobrea doença do Sommo. *Archivos de hygiene et pathologia exotiens*, vol. I, fév. 1906.
BRUCE. — *British medical Journal*, 21 nov. 1903.
BRODEN (A.) et RODHAIN. — Traitement de la trypan. hum. *Archiv. für Achiff. und Tropen Hygiène*. Band, 433.

KOCH. — Bericht über die Tätigkeit der deutschen Capechten zur Erforschung der Vistafkovern kuit. bis zur 25 nov. 1906 (*Deutsch und Wochensft*, n. 2).

— Über den bisherigen Verlauf der deutschen Expedition zur Erforschung der Vihlat in Ostafrika, n. 51 der *Deutschen medizinischen Wochenschrift*, 1906.

MOORE (B.), NIERENSTEIN (M.) et TODD. — *Annals of trop. med. & parasitology* (juin 1907).

BRODEN. — *Bull. de la soc. d'Etudes colon.*, février 1904.

MANSON (P.) et DANIELS (C. W.). — *Brit. med. Journ.*, 30 mai 1903.

DUTTON (E.) et TODD (J. L.). — *First report of the Trypanosomiasis exped. to Senegambia*, 1903.

CHRISTY. — *Rep. of the Sleep. Sickness Comm.*, nov. 1903.

BRUMPT. — *Soc. de Biologie*, 27 juin et 28 nov. 1903.

BRUMPT et WURTZ. — *Soc. de Biologie*, 26 mars 1904.

LE DANTEC (A.). — *Précis de Pathologie exotique*.

LAVERAN et MESNIL. — *Trypanosomes et Trypanosomiasis*.

WURTZ et NATTAN-LARRIER. — *Société de Médecine et Hygiène Tropicales*, séance du 27 oct. 1907.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.	9
CHAPITRE PREMIER. — Les trypanosomiasés.	13
Les trypanosomiasés animales.	15
CHAPITRE II. — Divers traitements de la maladie du sommeil.	17
CHAPITRE III. — Le traitement arsenical de la maladie du sommeil.	23
CHAPITRE IV. — Prophylaxie de la maladie du sommeil.	35
OBSERVATIONS	41
Observations personnelles (Inédites)	42
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	61
